

Homöopathie und Wissenschaft.

Stimmt das gegenwärtig dominierende Narrativ?

05.05 2024

Dr. med. Helmut Kiene¹, Dr. med. Harald J. Hamre¹, Univ.-Prof. Dr. med. David Martin^{2,3}

- (1) Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie, Freiburg i. Brsg.
An-Institut der Universität Witten Herdecke
- (2) Lehrstuhl für Medizintechnik, Institut für Integrative Medizin, Universität Witten/Herdecke
- (3) Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin, Universität Tübingen

Vielfach wird angenommen, dass Homöopathie in Widerspruch zu den Gesetzen der Naturwissenschaft stehe, dass sie keine spezifische Wirksamkeit habe, dass Homöopathie-Effekte primär Kontext- bzw. Placeboeffekte seien, dass es folglich in der Medizin keine Berechtigung für die Existenz der Homöopathie gebe und dass sie sogar ein versorgungsrelevantes Gefahrenpotential habe.

Diese Annahmen sind Anlass für Bestrebungen, die Homöopathie auf allen Ebenen aus dem Gesundheitswesen zu verdrängen. Die Frage aber ist: Treffen die Annahmen zu? Sind diese Annahmen und das hierauf gründende Narrativ zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von homöopathischen Arzneimitteln korrekt?

Was sagen Laborexperimente zu hochpotenzierten Substanzen?

Effekte homöopathisch potenzierte Präparate wurden in mehr als 1500 Laborexperimenten untersucht und auch metaanalytisch evaluiert [1]. Signifikante Effekte wurden in verschiedenen Arten von Testsystemen nachgewiesen und teilweise repliziert: physikalisch-chemisch [2], in vitro [3], Pflanzenbasiert [4, 5], Tier-basiert [6-8].

Ist Homöopathie wirksam – jenseits von Placebo?

Es gibt mehrere hundert randomisierte Homöopathiestudien zu verschiedenen Indikationen. Hierzu gab es viele Meta-Analysen (MA), die meisten zu spezifischen Indikationen. In 6 MA wurde untersucht, ob sich die Ergebnisse der Homöopathie insgesamt von Ergebnissen unter Placebo unterscheiden. Hierfür wurden jeweils Placebo-kontrollierte Studien zu jeglicher Indikation zusammen ausgewertet. Dabei unterschieden sich die MA bezüglich Publikationsjahr (1997-2017) und Methodik (u.a. Einschlusskriterien, Bewertung von Verzerrungsrisiko, Datensynthese). Auch Ergebnisse und ihre Interpretationen waren teils unterschiedlich.

Im Oktober 2023 wurde ein systematisches Review zu diesen 6 MA in der renommierten Zeitschrift *Systematic Reviews* publiziert [9]. Gegenstand eines solchen Reviews sind die MA, die darin ausgewerteten Einzelstudien spielen nur am Rande eine Rolle. Ein zentraler Bestandteil ist die Bewertung der Qualität der Gesamtevidenz anhand eines Kriterienkatalogs (GRADE-System). Hier werden Methodik und Ergebnisse der MA nebeneinandergestellt, verglichen und bewertet. Durch diese kritische Gesamtschau ergibt sich ein differenzierterer Blick und eine größere Sicherheit für die Beurteilung der

Homöopathie-Wirksamkeit als in jeder der MA für sich allein. In dieser Gesamtschau war Homöopathie wirksamer als Placebo [9]:

- 5 der 6 MA enthielten jeweils eine zusammenfassende Effektschätzung für alle eingeschlossenen Studien. Alle 5 zeigten signifikant positive Effekte der Homöopathie, im Vergleich zu Placebo.
- 4 MA enthielten eine Effektschätzung nach Beschränkung auf Studien mit höherer methodischer Qualität. In 3 dieser 4 Analysen blieben die signifikanten positiven Effekte der Homöopathie erhalten, in 1 MA blieb der Effekt positiv, aber nicht signifikant.
- Die methodische Qualität der Homöopathiestudien war ähnlich oder höher wie bei anderen klinischen Studien mit gleichem Design, aus vergleichbarem Zeitraum und bewertet nach gleichen Kriterien.
- Die Einstufung der Qualität der Gesamtevidenz für Homöopathie (hoch / moderat / niedrig / sehr niedrig) war hoch für individualisierte Homöopathie (in 2 MA untersucht), moderat für nicht-individualisierte Homöopathie (1 MA) und moderat für jegliche Homöopathie (3 MA). Nach Beschränkung der Evidenzquellen auf die 3 MA mit geringem Verzerrungsrisiko wurde die Qualität der Gesamtevidenz für jegliche Homöopathie nunmehr als hoch eingestuft, die anderen Einstufungen blieben unverändert.
- Für eine generelle Unwirksamkeit, d.h. keinen Unterschied zwischen Homöopathie und Placebo, gab es keine Anhaltspunkte.

Bei der offenen Begutachtung des Reviews war kommentiert worden: *“The author's research is rigorous and has strong data analysis skills”* und *„This is an extremely detailed and well written systematic review of meta-analyses of trials in homeopathy“* [10].

Zur Publikation gab es vereinzelt kritische Kommentare, die jedoch auf Unkenntnis oder Missverständnisse der Methodik eines Systematischen Reviews von MA beruhten. U.a. wurde angenommen, die Autoren hätten eine neue Effektschätzung aller Studien der sechs MA vorgenommen, und dabei habe es eine Mehrfachverwendung von Studien gegeben, die in mehr als einer MA vorkamen, mit einem „Multiplikationsergebnis“. Das Review enthielt jedoch keinerlei neue Effektschätzungen von Einzelstudien, sondern nur Bewertungen der 6 MA (s.o.). Die Kritiken sind mittlerweile richtiggestellt [11-13].

Wie kann Homöopathie überhaupt wirksam sein?

Oft wird eine Wirksamkeit homöopathischer Hochpotenzen a priori für unmöglich gehalten, da keine Wirkstoffmoleküle enthalten seien. Diese Annahme beruht auf einem Modell der Natur aus dem 19. Jahrhundert, wonach die gesamte Lebenswelt nur aufgrund der Wechselwirkungen von Atomen und Molekülen erklärt werden könne. Solche Apriori-Annahmen sind jedoch durch neuere Untersuchungen und Erklärungsansätze weitgehend überholt. Empirisch gestützte Erklärungsansätze betreffen Modifikationen der Moleküldynamik in potenzierten Arzneien [14-17] und darüber hinausgehende zusätzliche Erweiterungen des Materieverständnisses [18]. Es zeigt sich, dass Wirkungen homöopathischer Hochpotenzen weder im Gegensatz zu Naturgesetzen noch überhaupt im Gegensatz zur Naturwissenschaft stehen müssen [18].

Warum wird Homöopathie oft negativ beurteilt?

Der hauptsächliche Grund für das negative Beurteilen ist der Glaube, dass Homöopathie prinzipiell nicht wirksam sein könne. Hieraus ergibt sich:

- **ein Zirkelschluss:** „Wir wissen“, dass Homöopathie unwirksam sei; also betrachten wir Studiendaten unter einer Perspektive, in der durch Ausblenden oder Wegerklären positiver Ergebnisse eine Unwirksamkeit erscheint; also können wir „nachweisen“, dass Homöopathie unwirksam ist, was wir schon „wussten“ ([9], S. 21).
- **zweierlei Maß:** Erstens werden bei Bewertungen von Homöopathie-Studien oft höhere methodische Anforderungen angelegt als bei sonstigen klinischen Studien [19]. Zweitens werden bei Aussagen zu vermeintlichen Evidenzmängeln der Homöopathie oft sehr niedrige methodische Anforderungen gestellt [11-13].

Viele der bekannten negativen Homöopathiebeurteilungen folgen diesen Mustern [20-24].

Ähnlich ist es mit dem Vorwurf, es gebe speziell in der Homöopathie ein Problem mit Publikationsbias [25]. Die Größenordnung des Publikationsbias liegt aber in der Homöopathie [9] gleich wie in der konventionellen Medizin [26, 27].

Schließlich gibt es eine Immunisierung gegenüber allen Positivergebnissen aus Homöopathiestudien, indem definiert wird, Homöopathie habe per Prinzip keine Wissenschaftlichkeit. Homöopathie gelte deshalb als „wissenschaftliches Nullfeld“, in dem alle, auch in randomisierten placebokontrollierten Studien gefundenen positiven Ergebnisse, notwendig das Resultat von methodischer Verzerrung seien [28]. Auch sollten zur Homöopathie prinzipiell keine Studien durchgeführt oder zumindest nicht von Zeitschriften publiziert werden [29]. Hier werden die empiristischen Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin aus dogmatischen Gründen gebeugt.

Ist die Anwendung von Homöopathie gefährlich?

Es wird argumentiert, die Existenz von Homöopathie bedeute die Gefahr, dass wirksame Therapien unterlassen werden. Dieses Argument ist jedoch eine pauschalisierende Annahme ohne systematische Evidenzgrundlage. Fraglos gibt es in der Medizin ärztliche Kunstfehler, auch werden erforderliche Therapien aus unterschiedlichen Gründen bisweilen nicht in Anspruch genommen. Ob dies im Kontext von Homöopathie häufiger vorkommt, kann nur durch empirische Evidenz beantwortet werden, nicht durch Mutmaßungen.

Ein Review zu dem Thema der verspäteten Behandlung bzw. Symptomverschleppung bei homöopathischer Behandlung fand in der Weltliteratur 8 Publikationen zu insgesamt 16 Patienten [30], jedoch konnte bei Nachrecherchen [31] in den Originalpublikationen nur in einem einzigen (!) der 16 Fälle bestätigt werden, dass bei Einnahme von Homöopathika und Nichtanwendung eines indizierten Medikaments Komplikationen aufgetreten sind (bei Unterlassung einer Malariaphylaxe wegen früherer schlechter Prophylaxeverträglichkeit, was allerdings auch unabhängig von Homöopathie ein Dilemma der Malariaphylaxe ist [32, 33].) Im Übrigen zeigten vergleichende Studien (randomisierte Studien [34-36] und Beobachtungsstudien [37-44] zu verschiedenen Indikationen), dass Nebenwirkungen bzw. Komplikationen unter Homöopathie vergleichbar häufig [34-37, 39, 41-44] bzw. signifikant seltener sind ([38-40]) als unter Placebo oder konventioneller Therapie.

Hat die Homöopathie einen berechtigten Platz im Gesundheitswesen?

Es ist nicht durchgängig geklärt, bei welchen Beschwerden, nach welchen Vorbehandlungen, mit welchen Vorerfahrungen, mit welchen Vorinformationen, mit welchen Erwartungen und mit welcher Perspektive die Patienten homöopathisch behandelnde Ärzte überwiegend aufsuchen. Ein fundiertes Urteil über die Funktion der Homöopathie im Gesundheitswesen ist deshalb nicht ohne weiteres möglich. Zu beachten ist jedenfalls die oben genannte Wirksamkeits- und Sicherheitsevidenz, ebenso auch die Frage, ob durch die Einsatzmöglichkeit homöopathischer Arzneimittel ein unter Umständen für Patienten (und Umwelt) belastender Einsatz anderer Arzneimittel reduziert werden kann. Beispielsweise finden sich mehrere Studien, die bei Erkrankungen der oberen Atemwege und des HNO-Bereichs einen mindestens ebenso guten Therapieverlauf unter homöopathischer Behandlung dokumentieren wie unter der jeweiligen Standardtherapie, allerdings mit deutlich weniger Antibiotika [45-51].

Man mag sich für die Beurteilung der Homöopathie einen noch größeren Korpus an externer Studienevidenz wünschen, aber dies gilt auch für sonstige Bereiche der Medizin. Sogar in einem so forschungsintensiven medizinischen Bereich wie der Kardiologie beruhen nur 14% der Leitlinienempfehlungen auf Level-A-Evidenz und 55% auf bloßer Experteneinschätzung [52]. Da in der modernen evidenzbasierten Medizin auch die ärztliche Expertise und die Patientenperspektive als relevant gesehen werden, gilt dies auch für die Homöopathie. Ein großer Prozentsatz der Bürger hat Wertschätzung für die Homöopathie [53].

Homöopathika als Arzneimittel

Die überwiegende Mehrzahl homöopathischer Arzneimittel hat (anders als Arzneimittel der konventionellen Medizin) keine herkömmlichen Indikationen. Klassische Homöopathie wird nicht nach dem konventionellen System der Krankheitsklassifikationen (ICD) eingesetzt, sondern nach einer einheitlichen Methode. Dementsprechend ist die Wirkung in Placebo-kontrollierten Studien einheitlich (statistisch homogen [9]). Für das Funktionieren des Systems der klassischen Homöopathie müssen mehr als Tausend Arzneimittel vorgehalten werden, mit jeweils vielfachen Einsatzmöglichkeiten bei unterschiedlichen Indikationen. Die betreffenden Arzneimittel sind deswegen auch nicht indikationsbezogen zugelassen, sondern nur registriert. Dies ist keine Privilegierung der Homöopathie, sondern eine adäquate administrative Handhabung.

Es ist eine nicht zutreffende und illusorische Vorstellung, dass für jedes homöopathische Arzneimittel und jede Therapieoption eine eigene Wirksamkeitsstudie durchzuführen wäre. Eine komplette indikations- und arzneimittelbezogene Abdeckung der Homöopathie (bei Kosten für eine konfirmatorische Arzneimittelstudie je nach medizinischem Bereich von 11 bis 53 Millionen US Dollar [54]) viele hundert Milliarden Euro erfordern, was strukturell, personell und finanziell nicht leistbar ist, was insbesondere für die klassische Homöopathie auch nicht sinnvoll wäre.

Für die Zulassung/Nachzulassung bzw. Registrierung/Nachregistrierung homöopathischer Arzneimittel ist die Abteilung IV des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zuständig [55]. Die Behörde ist verpflichtet, vor diesbezüglichen Entscheidungen externe Sachverständige zu hören, weswegen am BfArM speziell für die Homöopathie die sogenannte Kommission D eingerichtet wurde. Wenn die Bundesoberbehörde vom Ergebnis einer Anhörung abweicht, hat sie die Gründe darzulegen (AMG § 25, Satz 6).

Dass Homöopathieexperten zugezogen werden, ist selbsterklärend, so wie man auch zu Themen der Kardiologie oder Onkologie vor allem Experten aus der Kardiologie bzw. Onkologie zuzieht. Sachverständige anzuhören, ist ein Kennzeichen einer offenen, transparenten Gesellschaft. Und Gründe darzulegen im Falle einer abweichenden Entscheidung, ist die Gewährleistung von Transparenz und Rationalität. Dies alles hat nichts mit einer oft behaupteten Binnenkonsens-Zulassung zu tun, sondern ist eine Regelung, die der Homöopathie spezifisch angemessen ist.

Therapeutischer Pluralismus und Integrativmedizin

Die gleichzeitige Existenz verschiedener Therapierichtungen entspricht einem pluralistischen Grundelement der Wissenschaft. Schon in der Mathematik gibt es unterschiedliche axiomatische Ansätze [56], sodann gibt es in den Naturwissenschaften pluralistische Erklärungsansätze [57] mit konkurrierenden [58] und komplementären [59] Modellen auf verschiedenen Ebenen [60] sowie einem Pluralismus der Evidenzarten [61]. Insgesamt gesehen gibt es eine Pluralität von wissenschaftlichen Denkstilen, Denkkollektiven und Paradigmen [62-64]. Analog hierzu existiert der medizinische Pluralismus verschiedener Therapierichtungen mit ihren partiell unterschiedlichen Auffassungen von Mensch und Natur. Die generelle Wissenschaftsverpflichtung ist hierdurch jedoch nicht aufgehoben [65].

Sicherheit, Qualität und Transparenz der Daten und Fakten zur Wirksamkeit sowie eine informierte Entscheidungsfindung auf Augenhöhe müssen gewährleistet sein. Unter dieser Voraussetzung dient der Pluralismus der Medizin den pluralistischen Patientenperspektiven und der Komplexität von Erkrankung und den teils langen Krankengeschichten. Innerhalb der medizinischen Profession sind nicht gegenseitige Ausgrenzung gefragt, sondern konstruktiver Dialog [66] und intellektuelle Redlichkeit [67].

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das Narrativ, dass Homöopathie in Widerspruch zur Naturwissenschaft stehe und primär nur Placeboeffekte erzeuge und deshalb in einer wissenschaftsorientierten Medizin keinen Platz habe, ist zwar verbreitet und wird allenthalben wiederholt, steht aber nicht in Einklang mit dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung. In der öffentlichen Homöopathie-Diskussion und bei den Bemühungen, die Homöopathie radikal aus dem Gesundheitswesen zu verdrängen, sollten die vorhandenen Forschungsergebnisse sorgfältig und umfassend zur Kenntnis genommen werden.

Referenzen

1. Institut für Komplementäre und Integrative Medizin. Universität Bern: Stand der Grundlagenforschung in der Homöopathie. https://www.ikim.unibe.ch/forschung/uebersichten_zum_stand_der_forschung/homoeopathie/index_ger.html. accessed May 2024.
2. Tournier A, Würtenberger S, Klein SD, Baumgartner S. Physicochemical investigations of homeopathic preparations: a systematic review and bibliometric analysis, Part 3. *J Altern Complement Med.* 2021;27(1):45-57. <https://doi.org/10.1089/acm.2020.0243>.
3. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissshuhn TE, Baumgartner S, Willich SN. The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies - a systematic review of the literature. *Complement Ther Med.* 2007;15(2):128-38. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2007.01.011>.

4. Ücker A, Baumgartner S, Sokol A, Huber R, Doesburg P, Jager T. Systematic review of plant-based homeopathic basic research: an update. *Homeopathy*. 2018;107(2):115-29. <https://doi.org/10.1055/S-0038-1639580>.
5. Ücker A, Baumgartner S, Martin D, Jäger T. Critical evaluation of specific efficacy of preparations produced according to European Pharmacopeia Monograph 2371. *Biomedicines*. 2022;10(3). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030552>.
6. Bellavite P, Conforti A, Marzotto M, Magnani P, Cristofolletti M, Oliosio D, Zanolin ME. Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:954374. <https://doi.org/10.1155/2012/954374>.
7. Bonamin LV, Cardoso TN, de Carvalho AC, Amaral JG. The use of animal models in homeopathic research - a review of 2010-2014 PubMed indexed papers. *Homeopathy*. 2015;104(4):283-91. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2015.06.002>.
8. Endler PC, Scherer-Pongratz W, Harrer B, Lingg G, Lothaller H. Amphibians and ultra high diluted thyroxine - further experiments and re-analysis of data. *Homeopathy*. 2015;104(4):250-6. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2015.10.001>.
9. Hamre HJ, Glockmann A, von Ammon K, Riley DS, Kiene H. Efficacy of homeopathic treatment: Systematic review of meta-analyses of randomised placebo-controlled homeopathy trials for any indication. *Syst Rev*. 2023;12:191. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02313-2>.
10. Peer-review reports on original submission: Hamre HJ et al. Efficacy of homeopathic treatment: Systematic review of meta-analyses of randomised placebo-controlled homeopathy trials for any indication. *Syst Rev* [Internet]. 2023. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-023-02313-2/peer-review>.
11. Hamre HJ, von Ammon K, Glockmann A, Kiene H. Comment on blog by Edzard Ernst on systematic review. *Forschung im IFAEMM* [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ifaemm.de/forschung-im-ifaemm/comment-on-blog/>.
12. Hamre HJ, von Ammon K, Glockmann A, Kiene H. Unzuverlässiges Informationsnetzwerk. *Forschung im IFAEMM* [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ifaemm.de/forschung-im-ifaemm/richtigstellung-vs-inh/>.
13. Hamre HJ, von Ammon K, Glockmann A, Kiene H. Richtigstellung von Aussagen bei der öffentlichen Anhörung der Landesärztekammer Baden-Württemberg zur geplanten Streichung der Zusatzweiterbildung Homöopathie. *Forschung im IFAEMM* [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ifaemm.de/forschung-im-ifaemm/richtigstellung-arztekammer/>.
14. Cartwright SJ. Degree of Response to Homeopathic Potencies Correlates with Dipole Moment Size in Molecular Detectors: Implications for Understanding the Fundamental Nature of Serially Diluted and Succussed Solutions. *Homeopathy*. 2018;107(1):19-31. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617448>.
15. Cartwright SJ. Homeopathic Potencies May Possess an Electric Field(-like) Component: Evidence from the Use of Encapsulated Solvatochromic Dyes. *Homeopathy*. 2020;109(1):14-22. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693985>.
16. Pinto A, Nagai M, Coimbra EN, Mohammad SN, Silva JS, Von Ancken A, et al. Bioresilience to Mercury Chloride of the Brine Shrimp *Artemia Salina* after Treatment with Homeopathic *Mercurius Corrosivus*. *Homeopathy*. 2021;110(4):244-55.
17. Cartwright SJ. Immobilization of Solvatochromic Dyes on Transparent Cellulose Films: an Improved Method for the Study of Homeopathic Potencies. *Homeopathy*. 2023;112(2):125-34. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1751255>.
18. Kiene H, Hamre HJ. Eine zentrale Frage zur Komplementärmedizin: Gibt es in der Natur außer den physikalischen Grundkräften noch weitere Kräfte? *Complement Med Res*. 2023. <https://doi.org/10.1159/000534899>.

19. The Australian Report: Data extracted from NHMRC's Table 1 (Information Paper, p.18-20), with analysis of combined impact of 'reliability' thresholds for trial sample size and quality. London: Homeopathy Research Institute; 2015. Available from: <https://www.hri-research.org/resources/homeopathy-the-debate/the-australian-report-on-homeopathy/>
20. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(6):577-82. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01699.x>.
21. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig S, Sterne JA, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366(9487):726-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67177-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67177-2).
22. Science and Technology Committee. Evidence Check 2: Homeopathy. Fourth Report of Session 2009-10. London: House of Commons; 2010 22.02.2010. Contract No.: HC 45.
23. ter Meulen V, Bach J-F, Denk H, Ertl G, Griffin G, Gundersen K, et al. Homeopathic products and practices: assessing the evidence and ensuring consistency in regulating medical claims in the EU. Halle (Saale): European Academies' Science Advisory Council; 2017.
24. Sigurdson MK, Sainani KL, Ioannidis JPA. Homeopathy can offer empirical insights on treatment effects in a null field. *J Clin Epidemiol.* 2023;155:64-72. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.01.010>.
25. Gartlehner G, Emprechtlinger R, Hackl M, Jutz FL, Gartlehner JE, Nonninger JN, et al. Assessing the magnitude of reporting bias in trials of homeopathy: a cross-sectional study and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2022;27:345-51. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111846>.
26. Wieschowski S, Riedel N, Wollmann K, Kahrass H, Müller-Ohlaun S, Schürmann C, et al. Result dissemination from clinical trials conducted at German university medical centers was delayed and incomplete. *J Clin Epidemiol.* 2019;115:37-45. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.06.002>.
27. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B, et al. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ.* 2016;352:i637. <https://doi.org/10.1136/bmj.i637>.
28. Sigurdson MK, Sainania KL, Ioannidis JPA. Homeopathy can offer empirical insights on treatment effects in a null field. *J Clin Epidemiol.* 2023; 155:64-72. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.01.010>.
29. Weymayr C. Scientabilität - ein Konzept zum Umgang der EbM mit homöopathischen Arzneimitteln. *ZEFQ.* 2013;107:606-10.
30. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1178-88. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12026>.
31. Hamre HJ, Kiene H. Wissenschaftliches Gutachten zum Antrag V-01 „Echter Patient*innenschutz: Bevorteilung der Homöopathie beenden!“ <https://www.ifaemm.de/forschung-im-ifaemm/4-5-gutachten-zu-v01/>. 2019.
32. Kwon HY, Lee H, Im JH, Park SG, Lee YJ, Baek JH, Lee JS. Determinants of Compliance of Travelers with Vaccination and Malaria Prophylaxis at a Travel Clinic. *J Korean Med Sci.* 2019;34(33):e217. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e217>.
33. Rodrigues KMP, Costa A, Santoro-Lopes G. Adherence to malaria prophylaxis among travelers from a middle-income country. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20190014. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0014-2019>.
34. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alraek T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2016;26:146-63. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.03.013>.
35. Frass M, Friehs H, Thallinger C, Sohal NK, Marosi C, Muchitsch I, et al. Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients - A pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2015;23(3):309-17. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.03.004>.

36. Macias-Cortes EC, Llanes-Gonzalez L, Aguilar-Faisal L, Asbun-Bojalil J. Individualized homeopathic treatment and fluoxetine for moderate to severe depression in peri- and postmenopausal women (HOMDEP-MENOP study): a randomized, double-dummy, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS one*. 2015;10(3):e0118440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118440>.
37. Friese KH, Kruse S, Lütcke R, Moeller H. The homeopathic treatment of otitis media in children - comparisons with conventional therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997;35(7):296-301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247843#>.
38. Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Altern Complement Med*. 2001;7(2):149-59. <https://doi.org/10.1089/107555301750164226>.
39. Haidvogel M, Riley DS, Heger M, Brien S, Jong M, Fischer M, et al. Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: a comparative study on outcome in the primary care setting. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:7. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-7-7>.
40. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med*. 2008;16(1):22-7. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2007.04.004>.
41. Witt CM, Lütcke R, Willich SN. Homeopathic treatment of children with atopic eczema: a prospective observational study with two years follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(2):182-3. <https://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-0580>.
42. Pomposelli R, Piasere V, Andreoni C, Costini G, Tonini E, Spalluzzi A, et al. Observational study of homeopathic and conventional therapies in patients with diabetic polyneuropathy. *Homeopathy*. 2009;98(1):17-25. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2008.11.006>.
43. Roll S, Reinhold T, Pach D, Brinkhaus B, Icke K, Staab D, et al. Comparative effectiveness of homeopathic vs. conventional therapy in usual care of atopic eczema in children: long-term medical and economic outcomes. *PLoS One*. 2013;8(1):e54973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054973>.
44. Rossignol M, Begaud B, Engel P, Avouac B, Lert F, Rouillon F, et al. Impact of physician preferences for homeopathic or conventional medicines on patients with musculoskeletal disorders: results from the EPI3-MSD cohort. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(10):1093-101. <https://doi.org/10.1002/pds.3316>.
45. Grimaldi-Bensouda L, Begaud B, Rossignol M, Avouac B, Lert F, Rouillon F, et al. Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PLoS One*. 2014;9(3):e89990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089990>.
46. Haidvogel M, Riley DS, Heger M, Brien S, Jong M, Fischer M, et al. Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: a comparative study on outcome in the primary care setting. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:7. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-7-7>.
47. Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Altern Complement Med*. 2001;7(2):149-59. <https://doi.org/10.1089/107555301750164226>.
48. Schmiedel V, Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: An observational study. *Explore (NY)*. 2006;2(2):109-14. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2005.12.008>.
49. Sinha MN, Siddiqui VA, Nayak C, Singh V, Dixit R, Dewan D, Mishra A. Randomized controlled pilot study to compare Homeopathy and Conventional therapy in Acute Otitis Media. *Homeopathy*. 2012;101(1):5-12. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2011.08.003>.

50. Taylor JA, Jacobs J. Homeopathic Ear Drops as an Adjunct in Reducing Antibiotic Usage in Children With Acute Otitis Media. *Glob Pediatr Health*. 2014;1:2333794X14559395. <https://doi.org/10.1177/2333794X14559395>.
51. Wustrow TP, Otovowen Study G. Alternative versus conventional treatment strategy in uncomplicated acute otitis media in children: a prospective, open, controlled parallel-group comparison. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(2):110-9.
52. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC, Jr., Lopes RD. Levels of evidence supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology guidelines, 2008-2018. *Jama*. 2019;321(11):1069-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1122>.
53. Homöopathie: Nutzung und Wertschätzung in der Bevölkerung. [press release].
54. Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clin Trials*. 2016;13(2):117-26. <https://doi.org/10.1177/1740774515625964>.
55. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsarten/Besondere-Therapierichtungen-und-traditionelle-Arzneimittel/ node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsarten/Besondere-Therapierichtungen-und-traditionelle-Arzneimittel/node.html) .
56. Filler A. Euklidische und nichteuklidische Geometrie. Mannheim: Wissenschaftsverlag; 1993.
57. Godfrey-Smith P. Explanation. In: Godfrey-Smith P (ed): *Theory and Reality. An Introduction to the Philosophy of Science*. Chicago, London: The University of Chicago Press; 2003. p. 190–201.
58. Lakatos I. Falsifikation und die Methodologie wissenschaftlicher Forschungsprogramme. In: Lakatos IM, A. , editor. *Kritik und Erkenntnisfortschritt*. Braunschweig: Vieweg & Sohn; 1974. p. 89-190.
59. Bohr N. *Atomtheorie und Naturbeschreibung*. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1931.
60. Nicolis G, Prigogine I. *Die Erforschung des Komplexen. Auf dem Weg zu einem neuen Verständnis der Naturwissenschaften*. München: Piper; 1987.
61. Godfrey-Smith P. Bayesianism and Modern Theories of Evidence. In: Godfrey-Smith P (ed): *Theory and Reality. An Introduction to the Philosophy of Science*. Chicago, London: The University of Chicago Press.; 2003.
62. Fleck L. *Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache: Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv (1935)*. 2. Auflage ed. Frankfurt am Main: Suhrkamp; 1993.
63. Kuhn TS. *Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen (The Structure of Scientific Revolutions; 1962)* Frankfurt am Main: Suhrkamp Verlag; 1996.
64. Spinner H. *Pluralismus als Erkenntnismodell*. Frankfurt am Main: Suhrkamp; 1974.
65. Kiene H, Heimpel H, Brinkhaus B, Fischer GC, Girke M, Hahn EG, et al. Ärztliche Professionalität und Komplementärmedizin. Was ist seriöses Therapieren? . *Dtsch Ärztebl*. 2010(107(12):A):548-50.
66. Willich S, Girke M, Hoppe J-D, Kiene H, Klitzsch W, Matthiessen P, et al. Schulmedizin und Komplementärmedizin: Verständnis und Zusammenarbeit müssen vertieft werden. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(19):A1314-9.
67. Matthiessen P. Homöopathie und intellektuelle Redlichkeit – Eine Stellungnahme. *Homeopathy and Intellectual Honesty. A Commentary*. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*. 2018; 50:172–7. <https://doi.org/10.1055/a-0758-9471>.